Aus der Kinderklinik u. aus dem patholog. Insitut der Universität München.

Ein malignes Sympathoblastom der linken Nebenniere unter dem klinisch. Bilde des Chloroms.

(Mit zwei Abbildungen.)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfaßt und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hildegard Herweg
aus Hagen-Westf.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MÜNCHEN 1917.
RUDOLPH MÜLLER & STEINICKE.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Herr Prof. Dr. Borst.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet.

Die klinischen Krankheitsbilder, denen nach dem Befunde des Pathologen chloromatöse Prozesse zugrunde liegen, sind äußerst mannigfaltige. Solche Leiden können unter der Larve einer sogenannten septischen Diphtherie, eines Skorbutes, einer perniciösen Anämie, einer Mastoiditis, einer Myelitis verlaufen. Zu dem Ziele, Uebersicht und Klarheit zu bringen, konnte man allein auf Grund anatomischer Forschung gelangen, die es ermöglichte, alles Einschlägige zusammenzufassen und alles Heterogene auszuscheiden. Nur auf diesem Wege ließ sich der eigenartigen Krankheitsgruppe im System eine bestimmte Stellung zuweisen, nämlich ihre nahe Verwandtschaft mit leukämischen Prozessen feststellen, mit denen die chloromatösen das Seltsame gemein haben, daß sie einerseits den Folgezuständen akuter Infektionen, anderseits den echten Geschwülsten nahestehen und derart vielleicht eine theoretisch hochbedeutsame Brücke zwischen zwei scheinbar zusammenhangslosen Gebieten der Pathologie darstellen.

Eine relativ nicht seltene Verlaufsform der Chlorome, sowohl des myoliden, als besonders des lymphoiden ist den Klinikern seit einiger Zeit unter dem Namen des „Schädelchloroms" bekannt. Die Trias der schweren progressiven Anaemie, der Protusio bulborum und der multiplen periostalen, häufig symmetrischen Schwellungen in der Orbital- und Temporalregion ist etwas so Sinnfälliges und Charakteristisches, daß bei dieser Form der Chloromkrankheit — zumal wenn sie bei Kleinkindern in Erscheinung tritt — wohl eine „Augenblicksdiagnose" gestattet ist, die durch den Nachweis von systemisierten Schwellungen blutbildender Parenchyme, durch das Auftreten von Myelomen bezw. Lymphomen an verschiedenen Körperstellen, von haemorrhagischer Diathese, von Schleimhautinfiltraten etc., sowie durch den äußerst malignen Verlaufscharakter in der Regel bald gefestigt und durch den Obduktionsbefund bestätigt wird.

Auf die Krankheitstypen hier näher einzugehen, liegt kein Anlaß vor, da sie bis in die jüngste Zeit Gegenstand sorgfältiger und zusammenfassender Publikationen sowohl vom Standpunkte der Haematologie, als jenem der Klinik, besonders auch der Paediatrie geworden sind (vgl. Benjamin u. Sluka, Lehndorff u. a. m.). Die vorliegende Mitteilung befaßt sich vielmehr mit einem an der kgl. Kinderklinik zu München beobachteten und im pathologischen Institut daselbst obduzierten ungewöhnlichen Krankheitsfall, der klinisch zunächst durchaus als Schädelchlorom imponieren mußte, dessen histologischer Befund aber doch einer ganz anderen Auffassung den Weg wies.

Krankheitsgeschichte.

Anamnese: Das 3jährige Mädchen Christina H. soll 8 Wochen vor der Aufnahme in die Münchener Kinderklinik, die am 13. XII. 1916 erfolgte, an Verstopfung erkrankt sein und war deshalb in ärztlicher Behandlung. Wegen großer Mattigkeit wurde es bettlägerig.

Nachdem es angeblich früher immer gesund gewesen war und auch keine Infektionskrankheiten durchgemacht hat, soll es seit dem Sommer 1916 sehr blaß aussehen, ohne daß die Mutter eine Ursache dafür anzugeben weiß. In letzter Zeit sei der Appetit sehr schlecht, Erbrechen und Fieber haben nicht bestanden, jedoch habe das Kind häufig an Durchfällen gelitten. Einige Tage vor Beginn der Erkrankung will die Mutter Schwellungen am Kopfe des Kindes bemerkt haben, die aber, da sie dem Kinde keine Schmerzen bereiteten, von ihr nicht weiter beachtet wurden. Der wegen der Verdauungsstörung zugezogene Arzt stellte eine Vortreibung des linken Auges und einen blutunterlaufenen Fleck an der Schläfe fest. Er überwies das Kind einem Augenarzt, der es in die Münchener Kinderklinik sandte.

Ueber die Familiengeschichte ist zu berichten, daß die Eltern des Kindes gesund sind und angeblich aus gesunden Familien stammen, in denen maligne Neoplasmen nie vorgekommen sein sollen. Das Kind hat 5 gesunde Geschwister, 2 andere sind als Säuglinge gestorben.

Status vom 14. XII. 1916:

Die Körpermaße betragen:

Länge: 88 cm *(n. 92 cm)
Gewicht: 10,8 kg (n. 13,2 kg)
Brustumfang: 48,5 cm (n. 49 cm)
Kopfumfang: 48 cm (n. 49 cm)

Das Kind ist sehr unruhig, es schreit viel, scheint Schmerzen zu haben und sich äußerst unbehaglich zu fühlen. Es macht einen sehr elenden, jämmerlichen Eindruck. Die Muskulatur ist schlaff und welk, das Fettpolster stark reduziert. Die Gesichtsfarbe ist von jener fahlen, gelblichen Bläße, die den schweren primären Anämien eigen ist.

Das linke Augenlid und die rechte Schläfengegend sind grüngelblich verfärbt.

An den Unterschenkeln und Unterarmen finden sich massenhaft kleine, etwa stecknadelkopf- bis linsengroße, pigmentarme Flecke, die wahrscheinlich Narben eines abgeheilten ekzematösen Prozesses darstellen.

*) Zum Vergleich sind in Klammern die entsprech. Körpermasse eines gleichaltrigen gesunden Kindes angegeben!

Der Thorax ist wenig gewölbt; es besteht ein geringgradiger rachitischer Rosenkranz. Die Epiphysen der Unterarme sind verdickt, die Unterschenkel etwas nach außen konvex gekrümmt.

Es besteht eine Protrusio bulbi links. Das linke Augenlid ist stark geschwollen und von kleinen, deutlich sichtbaren Venen durchzogen. Der linke Bulbus ist nach unten gedrängt, dadurch liegt die linke Lidspalte um etwa 1 cm tiefer als die rechte. Die linke Iris und die linke Pupille erscheinen etwas größer als die rechte Iris und die rechte Pupille. Die Reaktion der Pupillen ist rechts gleich links.

Beiderseits in der Schläfengegend, beiderseits in der hinteren Scheitelgegend und am Hinterkopf (etwas links von der Mittellinie) sieht man je einen dreimark- bis fünfmarkstückgroßen, harten, scheinbar nicht druckempfindlichen, flach-erhabenen Tumor. Der Tumor in der Schläfengegend scheint durch eine vertikal verlaufende Furche in zwei Hälften geteilt zu sein.

Die Nase ist klein, der Nasenrücken breit. Die Ohren bieten in ihrer Form nichts Besonderes.

Die Reflexe sind in normaler Weise auslösbar.

Von den Lymphknoten sind die Cervicaldrüsen vermehrt, fühlen sich derb an und sind etwa von Erbsengröße, ebenso die Axillar- und Inguinaldrüsen. Eine Schwellung der Cubitaldrüsen besteht nicht.

Die Perkussion des Herzens ergibt keine Verbreiterung der Herzdämpfungen. Der I. Ton an der Spitze ist sehr rauh und unrein.

Die Lungen bieten normalen Befund.

Bei starker Bauchdeckenspannung läßt sich das Abdomen schwer palpieren. Leber und Milz sind nicht tastbar. Die Genitalorgane zeigen keine krankhaften Veränderungen.

Die Schleimhäute von Mund und Rachen sind sehr blaß; die Tonsillen groß und blaß; ein paar Backzähne sind kariös.

Der Urin ist von rotbrauner Farbe mit einem dicken Satz, der sich beim Kochen löst. Der Urin enthält Spuren von Albumen; die Acetonprobe fällt positiv aus, sonst enthält der Urin keine pathologischen Bestandteile.

14. XII.: Die Blutuntersuchung ergibt folgende Werte:

Erythrocyten	1,670,000	
Leukocyten	9,350	
R:W	= 170:1	
Hämoglobin	25%	nach Sahli) korrig. 29,4%
Färbeindex	0,8	

Blutbild (Färbung n. May-Grünwald):

Polynucleäre Leukocyten	59,3%
Eosinophile	0,8%
kleine Lymphocyten	29,6%
große Lymphocyten	5,9%
Mononucleäre	1,52%
Uebergangsformen	2,7%

Unter den polynucleären Leukocyten finden sich viele Formen mit hufeisenförmigem Kern. Unter den Erythrocyten sind viele kleine und große Formen. Auf 100 Zellen kommt ein Normoblast.

15. XII.: Bei der in der Univers.-Augenklinik vorgenommenen spezialärztlichen Untersuchung der Augen wurde folgender Befund erhoben: „Ophthalmoskopisch keine patholog. Veränderungen, keine Stauungspapille!"

18. XII.: Blutuntersuchung:

Erythrocyten	1,330,000
Leukocyten	10,680
R:W	= 124:1
Hämoglobin	25% (nach Sahli).
Färbeindex	0,96

Blutbild (Färbung n. May-Grünwald):

Polynucleäre	46,1%*
Eosinophile	4,3%
kleine Lymphocyten	27,7%
große Lymphocyten	8,9%
Mononucleäre	1,5%
Uebergangsformen	1,8%
Myelocyten	5,0%
Normoblasten	1,5%
Megaloblasten	0,5%
Unbekannte Zellen	2,5%

Die als „unbekannt" bezeichneten Zellformen ließen sich nach Färbbarkeit und Morphologie mit Sicherheit weder zur lymphatischen noch zur myeloischen Reihe rechnen. Sie zeigen einen schwach neutrophilen, schmalen Protoplasmasaum und einen unscharf abgegrenzten, strukturlosen Kern und entsprechen in ihrer Größe etwa der eines mittelgroßen Lymphocyten. — Ferner finden sich im Blutbild einige Makro- und Mikrocyten, Poikilocytose und Polychromasie. Die Kerne der Lymphocyten zeigen öfter Vakuolen. —

19. XII. Gestern 5 Sekunden lang Röntgenbestrahlung (harte Röhre); heute Temperatursteigerung auf 38,1.

23. XII. Immer noch Temperaturerhöhung. Das Kind ist sehr unruhig; es liegt mit schmerzverzogenem Gesicht da und schreit, wenn man es anrühren will. Der Appetit ist schlecht.

*) Diese Werte stellen Mittelwerte aus verschied. Zählungen dar.

26. XII. Das Kind verhält sich jetzt den ganzen Tag still und hat einen äußerst matten Ausdruck. Der Exophthalmus wird stärker. Im linken Augenlid ist eine frische Blutung aufgetreten.

29. XII. Blutbild (Färbung n. May-Grünwald.)

Polynucleäre	46,6%
Eosinophile	0,3%
kleine Lymphocyten	41,0%
große Lymphocyten	3,9%
Mononucleäre	1,3%
Uebergangszellen	0,6%
Myelocyten	2,5%
Normoblasten	4,0%
Megaloblasten	0,6%
Unbekannte Zellen	1,0%

Das Kind ist heute sehr unruhig, schreit ab und zu auf; es bekommt sechs Tropfen einer 1 prozentigen Morphiumlösung.

Da der Puls schlecht ist, werden abends 2 Kampfereinspritzungen vorgenommen.

30. XII. Erbrechen. Die Atmung ist kurz, keine Atemnot. Abends erfolgt der Exitus letalis.

Die Temperaturen, die in den ersten Tagen subfebril waren, erreichten ab 19. XII. nachmittags 38,1—38,4°.

Der Puls war meist 125—130 Schläge in der Minute; sub finem vitae 160 in der Minute. —

Nach dem Adspekte und Verlauf war die Analogie des Falles mit früher an der Kinderklinik beobachteten Krankheitsbildern von kindl. Chlorom so offenkundig, daß die klinische Diagnose in diesem Sinne gestellt und zwar an die gewöhnliche lymphoide Form gedacht wurde. Daß das Blutbild größere Abweichungen von der Norm nicht erkennen ließ, konnte an dieser Vermutung nichts ändern. Man weiß, daß das Chlorom ähnlich wie die Leukämien und vielleicht noch häufiger als diese, ohne vermehrte Ausschwemmung von Blutzellen aus den mächtig gewucherten Parenchymen, daß es mit anderen Worten aleukaemisch verlaufen kann und ferner, daß es Fälle gibt, in denen sogar der qualitative Befund an den weißen Blutzellen geringe oder gar keine Abweichungen zeigt, sodaß sich haematologisch lediglich die Anaemie kundgibt, die in solchen Fällen oft zur haemorrhagischen Diathese in Beziehung gesetzt wird.

Einigermaßen Ueberraschendes ergab sich bei der Obduktion, die am 31. XII. im pathologischen Institut der Universität von Dr. Siegmund vorgenommen wurde.

Allgemeiner Obduktionsfund:

Sehr blasse, kindliche Leiche weiblichen Geschlechts. Totenstarre an den unteren Extremitäten noch vorhanden; blaßrote Totenflecke.

Am Schädel, über beiden Scheitelbeinen und am rechten Stirnbein halbkugelige Auftreibungen von Welschnußgröße, über denen die Haut verschieblich ist. Der linke Bulbus ist stark vorgetrieben. Die Haut unter dem Lid ist gelb-grünlich verfärbt. Beim Einschneiden zeigt sich, daß diese Verfärbung durch ein Lidhaematom bedingt ist.

Gehöriger Brustsitus, gehöriger intraperitonealer Bauchsitus. In den peripheren Gefäßen stark wässriges, flüssiges Blut.

Nach Entfernung des Sternums und der Brustorgane sieht man an verschiedenen Rippen, besonders an ihrem Ansatz an der Wirbelsäule kleine spindelige, dunkelrötlich gefärbte Auftreibungen, die den Knochen ganz durchsetzen und die Knochensubstanz zur Einschmelzung gebracht haben. Sie sind mit dem inneren Blatte des Periosts verwachsen, ohne dieses selbst zerstört zu haben. Auch hat man bei der rundlichen bis spindeligen Form der Tumoren den Eindruck, daß ihr Zentrum im Knochenmark selbst gelegen ist und der Tumor von dort seinen Ausgangspunkt genommen hat. Die ganze Wirbelsäule zeigt in ihren Körpern und den Dornfortsätzen an zahlreichen Stellen die gleichen geschwulstmäßigen Einlagerungen, die im Bereich der unteren Brustwirbelsäule nach dem Rückenmarkskanal zu vordringen. Die Dura läßt sich von den Tumoren ohne Substanzverlust abziehen, sie ist an keiner Stelle durchwachsen oder durchbrochen.

Im Mark des Manubrium sterni ein kleiner, ebensolcher Geschwulstknoten. Jn beiden Schlüsselbeinen rotes Mark.

An der rechten Beckenschaufel befindet sich ein gut welschnußgroßer Knoten, der ebenfalls wie die oben beschriebenen Tumoren aus dem Knochenmark herausgewachsen zu sein scheint, der ebenfalls das Periost nach außen vordrängt, mit seiner Innenfläche leicht verwachsen ist, dasselbe aber nicht durchsetzt.

Im linken Femur finden sich eine Anzahl kleiner, dunkelroter Geschwulstknoten, die nur auf das Mark beschränkt sind und die Kompakta des Knochens noch nicht durchsetzt haben. Im unteren Teile des hellrötlichen Markes befindet sich ein scharf umgrenzter keilförmiger Bezirk von gelblichweißer Farbe (nekrotischer Tumor?).

Eine Anzahl ähnlicher, scharf umgrenzter, geblicher Bezirke finden sich auch im Mark der Wirbelsäule.

Zungengrund und Tonsillen o. B. Schilddrüse klein, kolloidarm.

In der Fossa supraclavicularis der linken Seite findet sich ein Paket vergrößerter Lymphdrüsen von dunkelroter Beschaffenheit, in seinem Aussehen an die Knochentumoren erinnernd.

Die Schleimhaut der Trachea und der Bronchien ist sehr blaß, ebenso das Lungengewebe, das überall gehörig lufthaltig ist, keinerlei Narben oder Infiltrationen enthält. Die Drüsen an der Bifurkation sind blaß, nicht vergrößert.

Der linke Ventrikel des Herzens ist leicht dilatiert, Endocard und Klappen sind zart und glatt, das Herzfleisch ist sehr blaß.

Die Milz ist gehörig groß, fleischrot, mit deutlicher Zeichnung, fester Pulpa und großen Follikeln.

Die Schleimhaut des ganzen Magen-Darmkanals ist hochgradig anaemisch. Die Leber ist gehörig groß, von gleichmäßig braungelber Farbe, auf der Schnittfläche mit eben erkennbarer Zeichnung, ohne Einlagerungen.

Die r. Niere ist blaß und feucht; mit deutlicher Zeichnung. Die r. Nebenniere ist groß, ihre Rinde ist entfettet, die Marksubstanz reichlich entwickelt.

In der l. Nierenregion findet sich ein gut kindskopfgroßer Tumor, der am oberen Pol gegen die Umgebung abgegrenzt ist, nach der medialen Seite dagegen in knollige Gebilde übergeht, die als stark vergrößerte paraortale Lymphdrüsen imponieren. Auf einem Längsschitt durch den Tumor sieht man, daß er an seinem unteren Pol aus der linken Niere besteht, deren Hilus und oberer Pol von den Tumormassen ein wenig komprimiert, jedoch nicht durchwachsen ist. Die einzelnen Tumorknoten lassen sich scharf gegen die Nierensubstanz abgrenzen. Eine Beziehung des Tumors zum Grenzstrang des Sympathicus findet sich nicht. Von der Substanz der l. Nebenniere ist nichts zu sehen.

Das eigentliche Tumorgewebe besteht aus einer Anzahl kleinerer und größerer Knoten, die durch zarte, grauweiße Bindegewebsstränge gegeneinander abgegrenzt sind. Einzelne dieser Knoten haben ein dunkelrotes, fleischiges Aussehen, andere wieder sind rein gelb gefärbt und sehen wie verkäst aus . Zwischen diesen dunkelroten und den gelben nekrotischen Knoten gibt es alle Uebergänge.

In der gleichen Weise wie dieser Tumor sind die Drüsen an der Aorta verändert, sie sind alle vergrößert, die stärksten bis zu Pflaumengröße, sehen auf dem Schnitt dunkelrot fleischig, manchmal mehr graurot aus und sind alle durch ihre bindegewebige Umgebung gegeneinander abgegrenzt, wenn auch nicht mehr so scharf wie in der Norm.

Auch die Mesenterialdrüsen sind deutlich, aber nicht sehr stark, vergrößert; einzelne zeigen bereits die Einlagerung eines dunkelroten, blutreichen Gewebes, das sich in seiner Farbe scharf von der im allgemeinen blassen, graugelben Drüsensubstanz abhebt. Die Inguinaldrüsen zeigen keine wesentlichen Einlagerungen.

Im Schädeldach findet sich eine Reihe kleinerer und größerer dunkelroter Tumoren, die sich in knolliger Form nach außen und in das Schädelinnere hinein vorwölben, Dura und Periost vordrängen, aber nicht durchsetzen; sie sind mit der Innenfläche des Periosts leicht verwachsen. Auch bei ihnen hat man nach Form und Lage den Eindruck, daß sie vom Knochenmark ausgehen. Solche Tumoren finden sich am linken Scheitelbein, am

rechten Stirn-, Scheitel- und Hinterhauptsbein, sowie im linken Orbitaldach. Dieser Tumor wölbt sich sehr stark, außer in die innere Schädelhöhle auch nach der Orbitalhöhle vor, immer unter Verdrängung, aber nicht Zerstörung des Periostes und unter Vordrängung des linken Bulbus nach außen.

Das Hirn zeigt den Tumoren entsprechend zahlreiche Impressionen, ist sonst sehr blaß, ohne weitere Veränderungen. Im Sinus longitudinalis geronnene Blutmassen von blasser Beschaffenheit, in den übrigen Sinus flüssiges Blut.

Die anatom. Diagnose lautet: „Großer, stellenweise stark zerfallener Tumor der linken Nebennierengegend mit Metastasen in den paraaortalen, mesenterialen und supraclavicularen Lymphdrüsen, sowie vor allem im Knochenmark des Skelettsystems, insbesondere im Schädeldach und an der Schädelbasis, im linken Orbitaldach, in den Rippen der rechten Beckenschaufel,, dem Femur und der Wirbelsäule.

Hochgradige universelle Anaemie.

Die mikroskopische Untersuchung erstreckte sich vorläufig nur auf Schnitte aus dem Tunor der r. Nebennierenregion, aus den paraaortalen Lymphdrüsen, den Metastasen im Becken und im Schädeldach. Der Bau aller dieser Tumoren ist ein durchaus gleichartiger, nämlich der eines sehr blutreichen, teilweise stark nekrotischen Sarkoms. Das Grundgewebe des Tumors besteht aus rundlichen Zellen, die in größeren Gruppen zusammenliegen und von gröberen und feineren Bindegewebsfasern umgeben werden, aber auch zwischen den Zellen sieht man eine hier und da faserig erscheinende Zwischensubstanz. Die Zellen haben größere und kleinere, rundliche Kerne und zumeist nur einen schmalen Protoplasmasaum. Irgendwelche Granulationen sind im Zellplasma mit verschiedenen Färbungen nicht nachzuweisen, vor allem fällt die Oxydasereaktion gänzlich negativ aus (was die myeloische Natur der Zellen ausschließt). Außer den wechselnden Kerngrößen ist ein sehr auffälliger Befund der von ungemein zahlreichen Mitosen, darunter auch patholog. Mitosen und viel indirekte Kernteilungsbilder. Manche Zellen enthalten mehrere Kerne, wiederum von wechselnder Größe. Dieser Befund macht es unwahrscheinlich, daß die Zellen, die das Tumorgewebe bilden, lymphatischen Charakters sind. —

Es wird die vorläufige Wahrscheinlichkeitsdiagnose „Sarkom der linken Nebennierenregion (glioblastisch?)“ gestellt.

Nun wurde eine eingehende Untersuchung des gesamten Materials von mir vorgenommen. Von verschiedenen Stellen des Tumors der l. Nebennierenregion, von Leber, Milz und Lymphdrüsen wurden Stückchen in Formol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Die Knochen, in denen Metastasen gefunden worden

waren, wurden in Salpetersäure entkalkt und dann von diesen Tumoren ebenfalls Paraffinschnitte angefertigt.

Für die Färbungen wurden verschiedene Färbemethoden angewandt: van Gieson, Haematoxylin-Eosin, ferner specifische Nerven- und Gliafärbungen.

Ich lasse nun eine Beschreibung der wichtigsten mikroskopischen Präparate folgen:

Tumor der l. Nebennierenregion (Färbung nach van Gieson).

1) Uebersichtsbild bei schwacher Vergrößerung:

Der Tumor wird von Bindegewebszügen, die hellrot gefärbt sind und viele Kerne enthalten, in Abteilungen eingeteilt, die sich aus 3 verschiedenen Elementen zusammensetzen: kleinere und größere, unregelmäßige Inseln von dunklen Zellen, eine feinfaserige Zwischensubstanz und zusammenliegende Massen von roten Blutkörperchen.

Die zelligen Bestandteile erweisen sich als chromatinreiche Gebilde von runder Form; ohne deutliches Protoplasma u. sind etwa von der Größe der Lymphocyten. Diese Zellen liegen nun stellenweise ganz dicht beieinander, öfter sogar in unregelmäßigen Haufen, sodaß ein streifiges Bild entsteht, das an den Aufbau eines Scirrhus erinnert.

Wo die Zellen in Abständen liegen, bemerkt man zwischen ihnen eine helle Substanz, deren fibrillärer Bau schon bei schwacher Vergrößerung erkennbar ist. Diese Zwischensubstanz färbt sich mit van Gieson nicht rot, wie gewöhnliches Bindegewebe, sondern blaßgelblich.

Ganz vereinzelt findet man in dem Tumor Stellen, an denen die Zellen nicht in unregelmäßigen Haufen zusammenliegen, sondern ganz regelmäßig in Kreisform um einen Hohlraum gelagert sind. Das Innere dieses Hohlraumes füllt ein feines Faserwerk der eben beschriebenen blaßgelblichen Substanz aus.

Die roten Blutkörperchen liegen direkt zwischen den Tumorzellen, nicht in Gefäßen. Ein Abschnitt des Präparates ist ganz von roten Blutkörperchen angefüllt, wahrscheinlich nach dem Untergange der dort befindlichen Zellmassen.

An zwei Stellen des Tumors findet sich normales Nebennierengewebe, das makroskopisch nicht zu sehen war und zwar ist dies durch eine bindegewebige Kapsel von dem Tumorgewebe getrennt.

2.) Bei starker Vergrößerung ist an einzelnen Zellen ein Protoplasmasaum erkennbar. Es fällt auf, daß das Grundgewebe des Tumors aus 2 verschiedenen Zellarten zusammengesetzt ist. Außer den eben beschriebenen dunklen chromatinreichen Elementen finden sich größere Zellgebilde von unregelmäßiger Gestalt; sie sind meist oval, langgestreckt, haben einen bläschenförmigen chromatinarmen Kern und mehrere ziemlich weit auseinanderstehende Kernkörper-

chen. Unter ihnen findet man auch vielkernige Zellen, Riesenzellen und die verschiedensten Stadien von Karyokinese.

Mit dieser Vergrößerung sind die oben beschriebenen Hohlkugelbildungen deutlich zu sehen: central die fribrilläre Substanz, außen herum mehrere Reihen der kreisförmig geordneten Zellkerne.

Die roten Blutkörperchen liegen frei im Tumorgewebe zwischen den Fasern der fibrillären Substanz.

Die Kapsel des erhaltenen Nebennierengewebes ist dicht von Geschwulstzellen umlagert. Stellenweise findet man Gefäßlumina, größtenteils Venen, in deren perivasculären Lymphspalten massenhaft dunkle (Tumor-) Zellen liegen, die die Spalten auseinandergedrängt haben und auf diese Weise die Gefäßwände sehr breit erscheinen lassen.

Betrachtet man das Präparat mit Oelimmersion, so erkennt man an den Tumorzellen einen schmalen Protoplasmasaum.

Mit der Hämatoxylin-Eosin-Methode färbt sich die fibrilläre Substanz hellrosa, (die Fibrillen unterscheiden sich hierbei nicht so deutlich vom Bindegewebe wie bei der Färbung nach van Gieson). — Stellenweise trifft man auf Zellen, an deren Leib die Fasern so dicht herantreten, daß man an einen Zusammenhang mit dem Zellprotoplasma denken könnte.

Mit der Weigert'schen Gliafärbung läßt sich die Zwischensubstanz nicht zur Darstellung bringen!

Am besten geeignet zum Studium der Zellformen ist die Ranke'sche Tannin-Silbermethode:

Bei diesen Bildern ist die Struktur der Kerne besonders gut sichtbar; neben amitotischen Vermehrungsprozessen sieht man verschiedene Stadien der Mitose z. B. Chromosomenbündel, Tochtersterne u. a., auch viele karyorrhektische Zerfallsphasen.

Stellenweise findet man Züge von Zellen, die noch größer und heller als die oben beschriebenen Zellen sind, in parallelen Reihen liegen und durch Bündel von Zwischensubstanz miteinander zusammenhängen. Die Zwischensubstanz hat sich an manchen Stellen garnicht, an denen, wo sie in Bündeln liegt, hellblau gefärbt.

Bei der Bielschowskyfärbung nimmt die fibrilläre Substanz eine grauschwarze Farbe an; man sieht aber auch Fasern, die sich tiefschwarz gefärbt haben und an den Enden Verdickungen aufweisen. (Näheres vgl. unter Bielschowsky Präparat einer Knochenmarksmetastase).

Bei den Metastasen im Schädeldach

ist es auf den ersten Blick nicht zu unterscheiden, ob diese Tumoren mit dem Tumor der l. Nebennierenregion identisch sind. Man hat das Bild eines zellreichen Gewebes mit auffallend vielen Hämorrhagien.

Bei genauerer Untersuchung findet man aber doch die zwei verschiedenen Zelltypen und die fibrilläre Zwischensubstanz, die den Haupttumor charakterisieren. Es fällt nur auf, daß die Zwischensubstanz in diesen Metastasen viel spärlicher entwickelt ist, aus diesem Grunde erklärt sich wohl, daß eigentliche „Hohlkugel"bildungen gar nicht vorkommen, sondern nur vereinzelte Andeutungen davon.

Das Knochengewebe ist teilweise durch einwuchernde Tumorzellen zerstört; so sieht man Bilder lakunärer Resorption. Die Tumorzellen erfüllen sowohl die Markräume als auch die Haverschen Kanälchen.

Die Metastasen in den Wirbelkörpern bieten fast dasselbe Bild wie die des Schädeldaches, nur erweist sich hier die Knochensubstanz in noch höherem Maße zerstört.

Die Metastasen des Knochenmarkes (Femur) [Färbung van Gieson] zeichnen sich durch hochgradige Zellatypie aus. Außer allen Stadien von Karyokinese, findet man viele mehrkernige Riesenzellen, die 4—5mal so groß sind wie die Zellen der anderen Tumoren.

Die Zwischensubstanz erscheint nicht wie ein feinfaseriges Netzwerk, sondern in Form dichter Bündel. An Stellen, wo die Kerne nicht so dicht liegen und die Zwischensubstanz Platz hat, sich zu entwickeln, entstehen eigenartige Gebilde: Wie in einem Bande liegen schmale langgestreckte Kerne fischzugartig hintereinander in einer teils sich durchflechtenden teils parallel geordneten Substanz.

Noch bessere Bilder der Zwischensubstanz und ihrer Anordnung in den Knochenmarkmetastasen erhält man bei der Bielschowsky-Färbung:

Die fibrilläre Substanz erscheint hier als ein feines Netzwerk sich durchflechtender Fasern oder als Bündel von Faserzügen, die sich grauschwarz z. T. tiefschwarz gefärbt haben und sich schon durch ihre Färbung vom Bindegewebe, das einen mehr dunkelvioletten Farbton angenommen hat, unterscheiden. Mehr aber noch als in der Farbe besteht ein Unterschied in der Struktur: während nämlich die Bindegewebsfasern dick, stark gewellt, glatt und fast glänzend sind, erscheinen die Fasern der Zwischensubstanz zart, haben an den Enden oft variköse Anschwellungen und sind von rauher, fast körniger Beschaffenheit. — Die oben beschriebenen bandartigen Gebilde imponieren als syncytiale Zellmassen. Hohlkugelähnliche Bildungen kommen auch hier vor. —

Nach May-Grünwald gefärbte Knochenmarkspräparate aus metastasenfreien Stellen bieten das Bild eines Knochenmarks wie es dem Alter des Kindes entspricht; man sieht unter den Zellformen ein Ueberwiegen der myeloiden Elemente.

Mehrere Gefrierschnitte aus Leber, Milz und Lymphdrüsen

(mit Ausnahme der metastatisch erkrankten!) bestätigen den makroskopischen Befund völlig normaler Organe.

Milz und Lymphdrüsen weisen weder Wucherung des Follikelapparates noch des Interfollikulärgewebes auf; auch zeigt sich keine Infiltration mit Tumorzellen.

An einem Gefrierschnitt durch die Stelle, wo der Tumor an die l. Niere heranreicht, sieht man, daß das Nierengewebe normal ist und durch eine breite Bindegewebsschicht vom Tumor getrennt ist. —

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung berechtigen dazu, die Diagnose Chlorom vollständig auszuschließen. Ein Chlorom würde histologisch aus Elementen bestehen, die entweder lymphoider oder myeloischer Natur sein müßten. Hier liegt aber ein Tumor sui generis vor, dessen biologisches Verhalten und dessen Stellung im System der Geschwülste erst aus Arbeiten der jüngsten Zeit bekannt ist.

Wegen der Zusammensetzung aus lymphocytenähnlichen Zellen früher als Sarkom (Lymphosarkom, haemorrhag. Sarkom vgl. Dalton 1885, Pitt 1898, Bruck 1904 u. a. m.) beschrieben, wurden derartige Tumoren später als man der eigenartigen Zwischensubstanz mehr Beachtung schenkte, für Gliome gehalten. So hebt 1905 Küster die Neigung der Tumorzellen zu „Rosetten"bildungen hervor und nennt seine Tumoren deshalb und wegen des tinktoriellen Verhaltens der Zwischensubstanz, das sich deutlich von dem des Bindegewebes unterschied, „Gliome", weil er das Faserwerk für Glia hielt, ohne dies durch specif. Gliafärbungen beweisen zu können. Dieser Anschauung widersprach Wiesel in seinen „Bemerkungen zu der Arbeit Küsters" und erklärte die Tumorzellen als identisch mit den „Bildungszellen des Sympathicus" im Nebennierenmark, mit dem Hinweis auf seine und Kohn's Untersuchungen aus den Jahren 1900 und 1902, durch die sie den Beweis gebracht hatten, „daß die Marksubstanz der Nebennieren ebenso wie alle außerhalb der Nebenniere gelegenen chromaffinen Gewebsbezirke aus dem Sympathicus hervorgehen."

Die von Küster beschriebenen „Rosetten" hält Wiesel für „Markballen", die er auch aus dem Studium der Entwicklungsgeschichte des Nebennierenmarkes kennt.

Diese Ansicht Wiesel's war schon 1891 von Marchand ausgesprochen worden, dem die Aehnlichkeit des Tumorgewebes mit dem des fötalen Sympathicusgewebes aufgefallen war.

Trotz dieser Arbeiten wurde die „Gliomtheorie" noch immer aufrecht erhalten und besonders wieder unterstützt durch eine Mitteilung Schilder's, der zum ersten Male einerseits die Beziehung dieser Geschwulst zum sympathischen Nervensystem vollkommen sicherstellte, andrerseits die neuroektodermale Natur der Fibrillen tinktoriell bewies, aber die Fasern des Tumors für Glia hielt, die von Küster beschriebenen „Rosetten" „Gliaballen" nannte und die

Tumoren auf „versprengte Keime mit gliabildenden Fähigkeiten" zurückführte.

Da gelang es 1910 zuerst Wright festzustellen, daß die Tumorfibrillen sich nicht mit den Gliafärbemethoden zur Darstellung bringen lassen, daß sie aber Aehnlichkeit mit den Bündeln der Nerrvenfasern im embryonalen Sympathicus haben und daß die Küsterschen Rosetten ebenfalls Formationen der embryonalen Nebenniere und des embryonalen Sympathicus gleichen. Wright nannte die Tumoren „Neuroblastome".

Pick und Bielschowsky schlossen sich 1911 den Ansichten Wrights an, wollten aber, um den Zusammenhang der Tumoren mit dem Sympathicus stärker zu betonen, denselben die Benennung „Ganglioma sympathicum embryonale" zukommen lassen.

In den letzten Jahren war der Tumor Gegenstand eingehender Untersuchungen, u. a. von Landan, der hervorhebt, „daß der Tumor in seinem Aufbau dem embryonalen Sympathicus in einem Stadium der Entwicklung entspricht, wo die sympathischen Bildungszellen noch keine weitere Differenzierung in nervös-gliöse Zellen einerseits, in chromaffine Zellen andrerseits aufweisen, in dem aber bereits eine primitive fibrilläre Differenzierung (Neurofibrillation?) zu erkennen ist."

1913 gelang es Herxheimer die Fasern des Tumors nach Färbung und Morphologie von Bindegewebsfibrillen zu unterscheiden und sie als feinste Nervenfasern zu erkennen; weiter schloß er aus seinen Beobachtungen, daß diese Nervenfasern „den Sympathicusbildungszellen selbst als Neuroblasten ihren Ursprung verdanken."

Nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse entwickeln sich die Bildungszellen des Sympathicus (die etwa in der 6. Woche des Embryonallebens in die epitheliale Anlage der Nebenniere einwandern [Wiesel]), einerseits über die Zwischenstufe des „Phäochromoblasten" zur chromaffinen Zelle, andrerseits über die Zwischenform des „Sympathoblasten" zur „sympathischen Ganglienzelle" mit Nervenfaser oder direkt zur „peripheren Gliazelle" (Held).

Jede dieser Zellarten kann für sich blastomatös wuchern, und es können Geschwülste gebildet werden, die je nach ihren Zellelementen als Neuroblastome, Ganglioneurome, Paragangliome, oder, wenn sie verschiedene Zellarten enthalten, als Neuroglioblastome, Gangliоglioneurom und s. w. bezeichnet werden können.

Landau betont die dysontogenetische Natur dieser Geschwülste, deren Malignität umso größer ist, je geringer die Gewebsdifferenzierung und je jünger der Geschwulstträger ist.

Daher sind die im Kindesalter beobachteten Fälle stets akut und bald letal verlaufen, während die im Alter vorkommenden Geschwülste meist bei der Obduktion als Nebenbefund gesehen werden.

Der vorliegende Fall gehört in die Gruppe der unausgereiften Formen der Sympathicusgeschwülste, die in der Literatur als Neuroblastome beschrieben sind.

Die dunklen chromatinreichen Zellen sind als „Bildungszellen des Sympathicus“ oder „Sympathogonien“ (Poll) aufzufassen und zeigen auch wie diese die Neigung, zu Zellhaufen zusammenzutreten und hohlkugelähnliche Formationen einzugehen.

Die größeren Zellgebilde mit bläschenförmigem Kern stellen eine höhere Differenzierungsstufe der Sympathogonien dar und dürften wohl identisch mit den von Poll beschriebenen „Sympathoblasten“ sein.

Da in dem hier mitgeteilten Fall diese Zellart die Hauptmasse des Tumorgewebes ausmacht, scheint es mir am richtigsten, dieser Geschwulst die Bezeichnung „Sympathoblastom“ zu geben.

Die höhere Differenzierung manifestiert sich auch in der Ausbildung der Zwischensubstanz, die in den Knochenmarksmetastasen eine Anordnung in Bündeln und Stränge zeigt und syncytiale Zellzüge erkennen läßt, die die Entwicklung der Neuroblastenketten kopiert.

Als Nebenbefund wäre die Prädilektion der linken Seite bemerkenswert, die von Wegelin als charakteristisch für diese Tumoren erwähnt wird.

Legt man sich noch die Frage vor, als was die im Blutbild gefundenen, nicht näher zu differenzierenden Zellen aufzufassen sind, so könnte es sich um Zellen handeln, die mit den Geschwulstzellen identisch wären, eine Annahme, deren Begründung darauf beruht, daß bei den zahlreichen Metastasen im Knochenmark eine Ausschwemmung von Geschwulstzellen mit den Blutzellen in die Blutbahn sehr leicht erklärlich ist.

Aus dem Studium dieses Falles ergibt sich die Notwendigkeit, in Zukunft beim Auftreten von Schädeltumoren unbekannten Ursprungs, im Kindesalter bei nicht charakteristischem Blutbild, diese Art von Tumoren differentialdiagnostisch zu beachten, weil sie wegen der eigenartigen Lokalisation ihrer Metastasen die verschiedensten Krankheitsbilder vortäuschen können.

Zum Schluße meiner Mitteilung erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. von Pfaundler für die Anregung zu dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. Borst für die Uebernahme des Referates, sowie Herrn Prof. Hueck für seinen Rat bei der Wahl der Präparate meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

Benjamin u. Sluka: Die Leukämie im Kindesalter. Jahrbuch f. Kinderheilkf. Bd. LXV. 1907.

— Das Chlorom. Jahrbuch f. Kinderheilk.

Borst: Echte Geschwülste im Lehrbuch d. Patholog. Anatomie, hrsg. v. Aschoff, III. Aufl. 1913.

Bruck: Ein Fall von Kongenitalem Lebersarkom und Nebennierensarkom mit Metastasen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 62, 1905.

Domerus: Ueber die Beziehungen der Leukämien zu den malignen Neoplasmen. Folia haematologica. Bd. XIII. 1912.

Fränkel: Ueber die Beziehungen der Leukämien zu den geschwulstbildenden Prozessen des haematopoet. Apparates. Virch. Arch. 216.

Friedrich: Ein Fall von Ganglioneurom des Sympathicus. Fkft. Zeitschr. f. Pathol. 10, 1912.

Glanzmann: Ueber Lymphogranulomatose, Lymphosarkomatose und ihre Beziehungen zur Leukämie. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 118.

Herxheimer: Ueber Tumoren des Nebennierenmarkes. Ziegler 57i 1914.

Küster: Ueber Gliome der Nebenniere. Vichows Archiv 180.

Landau: Die malignen Neuroblastome des Sympathicus. Frkft. Zeitschr. f. Pathologie 11, 1912.

Lehndorff: Das Chlorom. Ergebn. der inneren Med. und Kinderheilkunde. Bd. VI.

Lehndorff: Zur Kenntnis des Chloroms, der Chloroleukämie und der Chloroleukosarkomatose. Jahrb. f. Kinderheilkunde. Heft 1, 1910.

Marchand: Ueber eine eigentümliche Erkrankung des Sympathicus, der Nebennieren und der peripherischen Nerven. Virchows Archiv 81.

Martius: Maligner Sympathoblastentumor des Halssympathicus, teilw. ausdiff. zu gutartigem Ganglioneurom. Frankf. Zeitschrift f. Path. 12, 1913.

Naegeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik.

Pick: Das Ganglioma embryonale sympathicum. Berl. klin. Wochenschrift 1912, Nr. 1 u. 2.

Pick u. Bielschowsky: Ueber das System der Neurome. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychatrie. Bd. VI, Heft 4, 1911.

Ribbert: Geschwulstlehre. II. Aufl., Bonn 1914.

Schilder: Geschwülste des Bauchsympathicus. Frkf. Zeitschr. f. Pathologie 1909, Bd. 3.

Schmincke: Beitrag zur Lehre d. Ganglioneurome, Ziegler, Bd. 47.

Schott: Ein malignes Neuroglioblastom der Nebenniere, Müller u. Steinicke, München, 1917.

Virchow: Die krankhaften Geschwülste II.

Wegelin: Ueber ein Ganglioneurom des Sympathicus, Ziegler 46.

Weichselbaum: Ein gangliöses Neurom der Nebenniere, Virchows Archiv 85.

Wiesel: Bemerkungen zur Arbeit Küsters. Virchows Archiv 180.

Wright: cit. nach Landau und Herxheimer.

Lebenslauf.

Am 28. November 1892 wurde ich in Hagen in Westfalen geboren. Nach dreijähriger Vorschulbildung besuchte ich fünf Jahre lang die städtische höhere Mädchenschule zu Hagen und nahm dann an den „Realgymnasialkursen für Mädchen" in Elberfeld teil.

Im März 1911 legte ich am Remscheider Realgymnasium die Reifeprüfung ab und begann im Sommer 1911 in Kiel mit dem medizinischen Studium.

1913 bestand ich in Freiburg i. Br. das Physikum. — Während der klin. Semester studierte ich in Freiburg, Bonn und München und bestand im November 1916 in München die ärztliche Staatsprüfung.

Seit 1. Januar 1917 bin ich an der Münchener Universitäts-Kinder-Klinik als Medizinalpraktikantin tätig.

Hildegard Herweg.